

Lea Josiane Foinkinos

Úlceras orais recorrentes: uma revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2019

Lea Josiane Foinkinos

Úlceras orais recorrentes: uma revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2019

Lea Josiane Foinkinos

Úlceras orais recorrentes: uma revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade de Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária.

Lea Josiane Foinkinos

RESUMO

Introdução : Esta revisão narrativa examina artigos de particular interesse para formas clínicas, etiologias, diagnóstico e tratamento de úlceras orais recorrentes.

Objectivos : O objetivo desta revisão narrativa é determinar o modo de abordagem das UOR, através do estabelecimento de um diagnóstico correto.

Materiais e Métodos : As buscas foram realizadas nos websites Pubmed e ScienceDirect, utilizando as seguintes palavras-chave: "aphthous", "recurrent aphthous stomatitis", com o objectivo de angariar e debater o máximo de informação sobre este tema.

Resultados e Conclusões : Os resultados obtidos revelam a importância de identificar e controlar possíveis fatores predisponentes, para ser capaz de tratar corretamente úlceras orais recorrentes

Palavras – Chaves : "aphthous" e "recurrent aphthous stomatitis"

ABSTRACT

Introduction : This narrative review examines articles of particular interest for clinical forms, etiologies, diagnosis and treatment of recurrent oral ulcers.

Objectives : The objective of this narrative review is to determine the way of approaching recurrent oral ulcers by establishing a correct diagnosis.

Materials and Methods : The searches were carried out on the websites Pubmed and ScienceDirect, using the following keywords: "aphthous", "recurrent aphthous stomatitis", in order to gather and debate the maximum information on this topic.

Results and Conclusions : The results obtained reveal the importance of identifying and controlling possible predisposing factors to be able to correctly treat recurrent oral ulcers

Key words : "aphthous" and "recurrent aphthous stomatitis"

DEDICATÓRIA

À mon père, mon exemple, pour m'avoir guidé et épaulé tout au long de mes études.

À ma mère, pour m'avoir transmis sa détermination et son amour.

À ma sœur Emma, ma binome, pour son écoute et ses conseils.

À ma soeur Naomie, pour sa douceur et son soutien.

À ma famille, pour leur bienveillance, je vous aime.

À José, pour me transmettre son savoir et pour sa gentillesse.

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor, Dr. Pedro Trancoso, pelos seus ensinamentos e ajuda que contribuíram para o meu sucesso.

À minha faculdade, Fernando Pessoa, e a todos os meus professores por me permitirem ser médica dentista.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIA	vii
AGRADECIMENTOS	viii
ABREVIATURAS	xi
I - INTRODUÇÃO.....	1
1. Objectivo	2
2. Materiais e métodos	2
II - DESENVOLVIMENTO.....	2
1. Formas clinicas.....	2
2. Etiologia	3
i. Possíveis fatores etiopatogénicos	3
ii. Possíveis fatores fisiológicos	5
iii. Possíveis fatores ambientais	6
iv. Possíveis fatores sistémicos.....	8
3. Diagnóstico diferencial	10
4. Tratamentos	10
i. Locais	10
ii. Sistémcos	12
III - DISCUSSÃO	14
1. Questionário	14
2. Exame extra-oral	15
3. Exame intra-oral.....	15
4. Tomada a cargo.....	15

5. Tratamento.....	15
IV - CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

ABREVIATURAS

AINES - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

Co2 - Dioxido de Carbono

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

HIV - Human Immunodeficiency Virus

HPA - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

HSP - Heat Shock Protein

IFN- γ - Interferão-Gama

IgA - Imunoglobina A

IgE - Imunoglobina E

IgG - Imunoglobina G

IL-1b - Interleucina 1 (Beta)

IL-2 - Interleucina 2

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

kDa - Kilodaltons

mg - Miligrama

mm - Milimetro

Nd: YAG - Néodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet

OH- - Hidroxila

PCR - Proteína C Reativa

PFAPA - Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis

TNF- α - Fatores de Necrose Tumoral Alfa

UOR - Úlcera Oral Recorrente

I - INTRODUÇÃO

O termo afta vem da palavra grega "aphta", que significa úlcera. Para se classificar uma úlcera como úlcera oral recorrente (UOR), são necessários no mínimo 4 surtos por ano. UOR é a lesão mais comum da mucosa oral, com uma prevalência de 5% a 25% (66% em estudantes de medicina dentária e medicina) e uma incidência de 10% a 20% (Queiroz *et al.*, 2018; Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Nadendla *et al.*, 2019).

Esta condição é caracterizada por úlceras recorrentes, dolorosas, solitárias ou múltiplas, cobertas por uma pseudomembrana branca ou amarela e circundadas por um halo eritematoso. Clinicamente, três tipos de UOR podem ser identificadas: menor, maior e herpetiforme. Essa classificação depende do tamanho da lesão e do número de ulcerações. Geralmente, estão presentes na mucosa não queratinizada (mucosa jugal, mucosa labial, língua). As UOR são geralmente muito dolorosas e podem interferir durante a fala e a alimentação (Wu *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015; Giannetti *et al.*, 2018).

As UOR são mais comuns em jovens (entre 11 e 20 anos), podem ocorrer nos idosos, mas raras após os 40 anos. Os períodos de recorrência podem variar de alguns dias a alguns meses, e tornam-se menos frequentes com a idade. Existe uma maior prevalência nas mulheres (Queiroz *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2017).

O diagnóstico de UOR é feito principalmente com a ajuda da história clínica do paciente e do exame da(s) úlcera(s). Uma história completa pode também revelar possíveis etiologias. De fato, a etiologia exata não é clara. Muitos fatores estão envolvidos na causa das UOR, como stress, hipersensibilidade alimentar, hormonas, deficiências nutricionais, distúrbios imunológicos, fármacos, predisposições genéticas, etc. Além disso, a aftose é classicamente encontrada em várias patologias (Doença de Crohn, Doença de Behçet, Síndrome de PFAPA, etc.) (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015; Saikaly *et al.*, 2017).

Não existe tratamento eficaz para as UOR. De fato, é importante enfatizar que os tratamentos são apenas paliativos. Para tratar a recorrência, é importante que a abordagem terapêutica não seja apenas sintomática. Para isso, é essencial estabelecer um diagnóstico completo. Existem tratamentos médicos e cirúrgicos. Corticosteroides tópicos e sistêmicos são os tratamentos mais utilizados (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018).

1. Objectivo

O objetivo desta revisão narrativa é determinar o modo de abordagem das UOR, através do estabelecimento de um diagnóstico correto (identificação de etiologia e diagnóstico diferencial) que permita seleccionar o tratamento mais adequado para cada paciente. Esta abordagem será ilustrada pela descrição de uma consulta tipo com um médico dentista.

2. Materiais e métodos

Esta revisão narrativa examina artigos de particular interesse para formas clínicas, etiologias, diagnóstico e tratamento das UOR. As buscas foram realizadas em bases de dados científicas (*PubMed, Science Direct, Google Scholar, etc.*), utilizando as seguintes palavras-chave: "aphthous" e "recurrent aphthous stomatitis".

Como resultado da pesquisa inicial, foram obtidos 1677 artigos. Apenas artigos em inglês e com um limite da pesquisa de cinco anos foram seleccionados, tendo-se obtido 316 artigos. Uma leitura dos títulos e resumos da pesquisa bibliográfica, para identificar os artigos a serem examinados em profundidade, foi realizada. Os critérios de exclusão baseiam-se na falta de correlação específica entre os resultados obtidos, acesso a artigos incompletos e não conclusivos. Assim 26 artigos foram seleccionados. Uma leitura completa desses artigos foi realizada e 21 artigos foram finalmente seleccionados.

II - DESENVOLVIMENTO

1. Formas clínicas

As três formas clínicas das UOR são: minor, major e herpetiforme.

A forma minor é a mais comum. De fato, é responsável por 70% a 85% das UOR. Caracteriza-se pela presença de uma lesão circular, ovóide ou alongada (geralmente ovóide na mucosa labial ou jugal e mais alongada no fundo do vestibulo). Tem uma base semelhante a uma cratera e é coberta por uma pseudomembrana cinzenta, branca ou amarelada. Está presente na mucosa não queratinizada da cavidade oral e, mais particularmente, na mucosa jugal e labial, na (à excepção do dorso) e no pavimento da boca. A úlcera é superficial, mede menos de 10 mm de diâmetro (2-8 mm). O número de ulcerações pode variar de 1 a 5. O tempo de remissão varia entre 10 e 14 dias e geralmente não deixa cicatriz. Esta lesão ocorre principalmente em pacientes dos 5 a 19 anos (Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015).

A forma major é responsável por 7% a 20% dos casos. As úlceras são maiores do que forma minor, com mais de 10 mm de diâmetro (10-50 mm) e são mais profundas. As lesões podem ser ainda mais extensas (estendendo-se até a gengiva e mucosa da faringe), mas são encontrada principalmente nos lábios, língua e palato mole. Pode durar semanas ou meses e deixar cicatrizes. Repetição do processo de cicatrização pode resultar em abertura limitada da boca. A forma major é geralmente crônica, o que significa que pode persistir por mais de vinte anos. Pode causar dor e disfagia. É comum em pacientes com HIV (Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015; Giannetti *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017).

A ulceração herpetiforme é mais rara, constitui 5% a 10% dos casos. As úlceras são pequenas (< 2 mm) e pode estar presentes várias úlceras (entre 10 e 100) na mucosa oral não queratinizada. São encontradas, mais precisamente, na parte ventral e lateral da língua e no pavimento da boca. Eles podem se fundir para formar lesões maiores e irregulares (geralmente com eritema acentuado). As úlceras individuais, por outro lado, são difíceis de ver porque são cinzentas e halo eritematoso. As úlceras herpetiformes são dolorosas e podem dificultar a alimentação e a fala. Estas úlceras podem durar entre 7 e 14 dias, com um período variável de remissão. As mulheres são as mais afetadas. As úlceras herpetiformes costumam ter um início mais tardio do que outros tipos. Por outro lado, as lesões podem assemelhar-se às de uma infecção por vírus herpes simples. As úlceras associadas à infecção herpética estão, pelo contrário, presentes na mucosa oral queratinizada, como a gengiva ou o palato duro (Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017).

2. Etiologia

As UOR pertencem ao grupo de doenças ulcerativas, inflamatórias e crônicas da mucosa oral. A etiologia precisa da patologia ainda não é conhecida, mas parece ser multifatorial. Encontramos em pacientes com UOR, uma resposta imunológica reforçada que é declarada após certos desencadeadores psicológicos, sistêmicos, hormonais, genéticos, alimentares, bacterianos, medicamentosos, etc.

i. Possíveis fatores etiopatogénicos

- **Bacterianos**

Alguns investigadores isolaram uma bactéria, *Streptococcus oralis* (da flora comensal oral),

de lesões aftosas e observaram um aumento de anticorpos dirigidos contra certas estirpes de estreptococos em comparação com grupos controle.

Parece que os anticorpos anti-estreptococos são capazes de reagir de forma cruzada com uma proteína de choque térmico mitocondrial humana (60 kDa Heat Shock Protein) e também com o HSP de micobactérias de 65 kDa. Isso resultaria num aumento na concentração de anticorpos anti-hsp em pacientes com UOR. Os linfócitos desses pacientes também apresentam atividade linfoproliferativa contra micobactérias no estágio de ulceração.

Portanto, a UOR envolveria uma resposta imune mediada por células T contra antígenos de *Streptococcus oralis*, com a presença de anticorpos contra essa bactéria que também poderiam reconhecer uma proteína de choque térmico mitocondrial humana, o que levaria a destruição da mucosa oral e aparecimento de úlcera (Kim *et al.*, 2016).

- **Inflamatórios**

O aparecimento da afta começa com o início do mecanismo de resposta imune mediada por células após vários estímulos. Temos, portanto, o surgimento de um infiltrado inflamatório composto de linfócitos T helpers, monócitos, macrófagos e mastócitos. Estes irão secretar as citocinas da inflamação: interleucina 2 (IL-2), TNF- α e IFN- γ . O TNF- α desempenhando o seu papel pró-inflamatório recrutando e activando os polinucleares e promovendo a sua adesão às células endoteliais dos vasos. Então os iões OH⁻ liberados por polinucleares bem como linfócitos T killers irão levar a um processo de vasculite local completando o processo de ulceração.

Em pacientes com UOR, o nível de TNF- α (citocina pró-inflamatória) é muito mais alto e persistente do que numa úlcera simples (traumática). O TNF- α desempenha assim um papel mediador muito importante na patogénese das UOR. Além disso, estudos têm mostrado que tratamentos como a talidomida, que reduz a atividade do TNF- α , a pentoxifilina, que inibe a produção de TNF- α , e o levemol, que modula a produção de TNF- α no soro, se têm mostrado eficazes no tratamento das UOR.

O nível de IL-10 (citocina anti-inflamatória), entretanto, é menor do que o normal. A IL-10 estimula a proliferação epitelial no processo de cicatrização. Seus baixos níveis em pacientes UOR podem prolongar a duração das úlceras (Chaudhuri *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017).

ii. Possíveis fatores fisiológicos

- **Genéticos**

Antecedentes genéticos são importantes fatores de risco para as UOR. De facto, 24% a 46% dos pacientes que sofrem da doença têm histórico familiar. As lesões associadas são mais graves e ocorrem em uma idade mais precoce do que em outros pacientes. Da mesma forma, existe uma correlação da condição em gêmeos.

Os polimorfismos genéticos provavelmente contribuem para a suscetibilidade a UOR por interferir no metabolismo das citocinas, como as interleucinas IL-1beta, IL-6 e IL-10. De facto, a mutação dos genes das citoquinas causa uma expressão aberrante destes produtos na mucosa oral, perturba o equilíbrio entre a activação e a supressão da resposta imunitária local e, em última análise, conduz à progressão das UOR.

Especificamente, a mutação de IL-1beta (-511C / T) na Europa e IL-1beta (+ 3954C / T) na América, pode aumentar significativamente o risco de UOR. De facto, o genótipo IL-1b (+3954 C / T) está associado a uma produção dupla de IL-1b. Assim, aumenta os níveis do último, ativador primário de citocinas quimiotáticas precoces e moléculas de adesão de células endoteliais. Isso facilita a migração de leucócitos para lesões locais, levando à progressão da úlcera.

O polimorfismo da IL-6 (-174 G / C) não está associado ao desenvolvimento de UOR. Similarmente, o polimorfismo da IL-10 (-1082G / A) não parece estar associado com UOR, ou tem um efeito protetor nas populações asiáticas.

A relação entre o polimorfismo da IL10 (-592 C / A) e a aparência de UOR não é clara. Primeiro, a AC heterozigótica aumenta o risco de UOR. De fato, isso poderia estar associado à baixa produção de IL-10, o que poderia impedir a supressão da resposta imune mediada por células locais contra a mucosa bucal, comprometendo assim a tolerância oral. Então, pelo contrário, o homozigoto AA mostrou um papel protetor na aparência da UOR. No entanto, esses resultados exigem estudos adicionais para fornecer evidências mais fortes (Wu *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017).

- **Endócrinos**

Parece que as hormonas sexuais femininas (estrogénio e progesterona) desempenham um

papel no desenvolvimento de UOR. Períodos de desequilíbrio hormonal, como o ciclo menstrual ou a menopausa, seriam favoráveis ao aparecimento de aftas. De facto, no nível do ciclo menstrual, os surtos apareceriam alguns dias antes da menstruação (durante a fase lútea: 7 dias após a ovulação). Por outro lado, a remissão da patologia foi observada em mulheres sob contracepção hormonal ou durante a gravidez. Essa periodicidade poderia ser explicada pela baixa produção de estrogénio durante a fase pré-menstrual, assim como pelas mudanças na resposta imune e na permeabilidade da mucosa (baixa queratinização) durante esses eventos (Tarakji *et al.*, 2015; Chiang *et al.*, 2018).

- **Psicológicos**

O stress psicológico tem-se mostrado um grande desencadeador no desenvolvimento de UOR. Essa correlação entre o stress e a ocorrência de lesões aftosas pode ser demonstrada por vários fatores.

Em primeiro lugar, o aumento transitório do nível de cortisol, "hormona do stress", na saliva, soro e urina. Isto levaria à estimulação da atividade imunorreguladora, aumentando o número de leucócitos no local da inflamação. Com efeito, o stress modifica a regulação dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso, com as consequentes alterações do eixo HPA (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal). A activação e elevação autónoma das hormonas, incluindo aquelas produzidas pelo eixo HPA e onde o cortisol desempenha um papel crítico na regulação de mecanismos de vigilância imunitária. Esta actividade de regulação imune com um aumento do número de leucócitos para locais de inflamação induzida pelo stress psicológico é característica, frequentemente observados na patogénese da UOR (Nadendla *et al.*, 2019). Por outro lado, o aumento da frequência de aftas nos estudantes durante os exames também mostra a associação entre o estresse e o aparecimento de UOR (Dhopte *et al.*, 2018).

Também os micro-traumatismos induzidos por stress psicológico, tipo mordida tics, podem desencadear o aparecimento de aftas (Dhopte *et al.*, 2018; Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015).

iii. Possíveis fatores ambientais

- **Dieta**

Certos alimentos podem causar o aparecimento de lesões aftosas como : leite de vaca, queijo (massa dura), chocolate, frutos secos (nozes, amendoim, amêndoas), tomates e frutas ácidas,

farinha de trigo (glúten) e café. Como resultado, uma dieta livre desses alimentos é recomendada (Tarakji *et al.*, 2015; Giannetti *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018).

Os pacientes raramente identificam o leite de vaca como um factor desencadeante suspeito. No entanto, autores de relato de caso descreveram a resolução de UOR após a eliminação de produtos lácteos, e os autores de um estudo de caso-controle encontraram forte associação entre níveis sanguíneos elevados de proteínas anti-leite de vaca IgA, IgG e IgE e as manifestações clínicas de UOR (Chainani-Wu & Nayudu, 2017).

- **Trauma mecânico**

Trauma mecânico ao nível da mucosa oral, como escovar os dentes, aparelhos ortodônticos ou protéticos, procedimentos cirúrgicos (anestesia), mastigar, podem causar o aparecimento de UOR. De facto, o trauma induz o edema, a inflamação celular e um aumento na viscosidade da matriz extracelular que pode originar aftas (Tarakji *et al.*, 2015).

- **Fármacos**

Quando associados à mucosa oral, as erupções mucocutâneas medicamentosas ocorrem como úlceras orais. Os medicamentos mais frequentemente associados com estas erupções são : sulfonamidas, AINES, barbitúricos, tetraciclinas, carbamazepina ; e especialmente para erupções orais : bisfosfonatos, medicamentos quimioterápicos (metotrexato), vasodilatadores (nicorandil), propiltiouracil. As ulcerações geralmente aparecem dentro de duas semanas após a primeira exposição de um medicamento, e dentro de dois dias de exposição repetida. Parar o medicamento permite ao paciente curar (Edgar *et al.*, 2017).

- **Deficiências nutricionais**

Deficiências nutricionais, especialmente em: vitaminas B1, B2, B6, B12, D, ferro, folato e zinco poderiam explicar alguns casos de UOR. De facto, 20% dos pacientes com UOR têm baixas concentrações de ferro, ácido fólico e vitamina B12 (Giannetti *et al.*, 2018) ; 28,2% têm baixas concentrações de vitamina B1, B2 e B6 (Tarakji *et al.*, 2015), e estudos mostraram uma diminuição no nível sanguíneo de vitamina D e zinco em pacientes com UOR (Öztekin & Öztekin, 2018; Chiang *et al.*, 2018).

Deficiências de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico podem causar anemia, o que reduzirá a capacidade do sangue de transportar oxigénio para a mucosa oral e causar atrofia do mesmo.

Além disso, o ferro é essencial para o funcionamento normal das células epiteliais, e a vitamina B12 e o ácido fólico desempenham um papel importante na síntese de DNA e na divisão celular (as células epiteliais orais têm uma alta taxa de renovação). Em conclusão, deficiências de ferro, vitamina B12 e ácido fólico podem causar atrofia do epitélio oral. Por outro lado, níveis elevados de homocisteína no sangue de pacientes com úlceras orais recorrentes também são encontrados, revelando uma deficiência de vitamina B6, B12 e ácido fólico que são necessários para a transformação da homocisteína em metionina. Este alto nível provoca a deterioração do epitélio que pode levar à ulceração. Em resumo, a anemia e os níveis elevados de homocisteína no sangue diminuem a barreira epitelial e aumentam o risco de estomatite recorrente. Além disso, a deficiência de zinco causa múltiplas anomalias e contribui para o desenvolvimento de doenças da mucosa, o que favorece o desenvolvimento de UOR (Chiang *et al.*, 2018).

Para o diagnóstico, o dosagem sérica dessas vitaminas e oligoelementos pode ser prescrita em exames complementares, caso não haja suspeita de outra etiologia, e em caso de deficiências, esses pacientes poderão se beneficiar da terapia de substituição do microelemento (Tarakji *et al.*, 2015; Giannetti *et al.*, 2018; Öztekin & Öztekin, 2018).

- **Tabaco**

O tabaco, especificamente a nicotina, teria um efeito protetor na aparência das aftas. De facto, a incidência de UOR é menor em fumadores do que em não fumadores, e os pacientes que param de fumar podem desenvolver UOR. O tabaco aumenta a queratinização da mucosa oral, tornando-a menos suscetível à ulceração. Por outro lado, a nicotina e seus metabólitos diminuiriam o nível de citocinas pró-inflamatórias e aumentariam as citocinas anti-inflamatórias, limitando a reação inflamatória na origem das aftas. Assim, o número de lesões e sua frequência seriam reduzidas em fumadores (Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015).

iv. Possíveis fatores sistêmicos

- **Doença de Behçet**

A doença de Behçet é uma vasculite que se manifesta por ulceração oral, genital e lesões oculares. Esta patologia inflamatória crónica evolui com recidivas e remissões. As úlceras orais estão presentes em 98% dos casos e são semelhantes às da UOR comum, mas estão localizados nas membranas mucosas queratinizadas (palato e orofaringe), em grandes

números (> 6) e de tamanhos diferentes (Tarakji *et al.*, 2015; Edgar *et al.*, 2017; Queiroz *et al.*, 2018).

- **Doença inflamatória intestinal (DII)**

Os dois principais DII são a doença de Crohn e a colite ulcerativa. A doença de Crohn é caracterizada por diarreia crônica associada à dor abdominal e perda de peso. Ela pode causar UOR em 20% a 30% dos casos. A colite ulcerativa é caracterizada por rectorragias e diarreia sanguinolenta. As úlceras orais são menos comuns que na doença de Crohn.

Se os episódios de UOR se tornarem frequentes e graves, ou se aparecerem antes de 10 anos ou depois de 30 anos, deve suspeitar-se de uma patologia inflamatória sistêmica mesmo que não haja sintomas intestinais (Edgar *et al.*, 2017; Queiroz *et al.*, 2018).

- **Doença celíaca**

A doença celíaca é uma patologia auto-imune devido a uma resposta imunitária inadequada após a ingestão de gliadina (componente de glúten). Os sinais clássicos estão relacionados à má absorção do intestino delgado levando ao desenvolvimento de UOR. Uma dieta sem glúten pode então aliviar o paciente (Edgar *et al.*, 2017; Queiroz *et al.*, 2018).

- **Neutropenia cíclica idiopática**

A neutropenia cíclica, doença rara, pode causar úlceras orais e por vezes genital. É caracterizada por uma queda de polinucleares neutrófilos a cada 21 a 28 dias (com febre e episódios infecciosos repetidos). Para ser capaz de diagnosticar a neutropenia cíclica, devem ser realizadas hemogramas regulares de 21 dias em resposta a episódios recorrentes de úlceras orais (Tarakji *et al.*, 2015; Edgar *et al.*, 2017).

- **Síndrome de PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis)**

A ulceração oral também é encontrada na síndrome de PFAPA, que é a causa mais comum de febre recorrente de origem inflamatória. Os critérios diagnósticos são: faringite, adenopatias cervicais, cefaléia, dor abdominal, diarreia. Está associada em 70% dos casos com úlceras orais, principalmente aftas menores. Essa síndrome evolui espontaneamente para a cura (Renko *et al.*, 2019; Edgar *et al.*, 2017).

- **HIV**

Pacientes com HIV, cujo sistema imunológico é deficiente, relatam vários episódios de UOR mais graves e mais dolorosos do que em outros pacientes. Seria principalmente aftas maiores e herpetiformes. Para o diagnóstico, a presença de aftose associada a lesões como candidíase, herpes, leucoplasia pilosa oral, gengivite-ulceronecrótica deve levar o praticante a prescrever um exame sorológico para detectar e tratar esta doença grave (Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2015).

3. Diagnóstico diferencial

É importante diferenciar UOR de outras doenças mucocutâneas com lesões orais. Geralmente, eles são diferenciados pela localização da lesão e / ou pela presença de um sintoma adicional. UOR de forma menor podem ser confundidas com a doença de Rige-Fede. (Queiroz *et al.*, 2018)

Se estiverem sob a forma de lesões múltiplas, devem ser distinguidos: dos vírus do herpes simplex, da varicela zoster e do coxsackie (herpangina, síndrome pé-mão-boca), das lesões vesiculobolhosas (penfigóide, pênfigo vulgar, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), a gengivite ulceronecrótica, o líquen plano oral. (Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2018; Plewa & Chatterjee, 2018; Edgar *et al.*, 2017)

4. Tratamentos

i. Locais

- **Lidocaína**

É um anestésico local que alivia rapidamente a dor, mas seu efeito é transitório. Encontra-se sob a forma de gel, solução ou spray a 2%. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017)

- **Clorexidina**

É um anti-séptico que previne superinfecções bacterianas para reduzir a duração das aftas. É encontrado em bochechos a 0,1% ou em gel a 1%. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Nadendla *et al.* 2015; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016; Staines & Greenwood, 2015)

- **Ácido acetilsalicílico, diclofenac**

São AINES que reduzem a inflamação para reduzir a dor e a duração das aftas. O ácido acetilsalicílico é encontrado em bochechos e diclofenaco tópico em gel a 3%. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Tarakji *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017)

- **Prednisolona, acetonido de triancinolona, fluocinonida**

Estes são corticosteróides locais que reduzem a inflamação das aftas, reduzindo a duração e a dor. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Nadendla *et al.* 2015; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2018; Staines & Greenwood, 2015)

- **Amlexanox**

É um anti-inflamatório e antialérgico que diminui o tamanho, número, duração e frequência das aftas. É eficaz a curto prazo e especialmente na fase prodrômica. É encontrado em pomada a 5%, adesivo ou filme adesivo. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Nadendla *et al.* 2015; Tarakji *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Nasry *et al.*, 2016; Ranganath & Pai, 2016)

- **Tetraciclina**

É um antibiótico que reduz a dor e a duração da afta, usada nas formas major e herpetiforme. É contra-indicado durante a gravidez e em crianças menores de 8 anos. É encontrado em gel ou bochechos. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Staines & Greenwood, 2015)

- **Sucralfato**

É um agente isolante bio-adesivo protetor que ajuda a reduzir a dor.

- **Ácido hialurônico**

É uma agente que reduz a dor e a duração das aftas. Encontra-se sob a forma de gel a 0,2%. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014)

- **Ácido tricloroacético, nitrato de prata**

É um cauterizador para aplicar na lesão para transformar a ulceração inflamatória em

ulceração da cicatriz, reduzindo a dor e a duração. Ácido tricloroacético é usado a 30% e nitrato de prata a 1-2%. (Ranganath & Pai, 2016)

- **Substâncias naturais**

Murta (*myrtus communis*), amora (*morus alba*), rosa (*rosa damascene*) e hena (*lawsonia inermis*) são utilizados para as suas propriedades: analgésico, anti-inflamatório e antibacteriano. (Hamedi *et al.*, 2016)

- **Laser (Nd: YAG, Co2, baixa potência)**

O laser Nd: YAG (néodymium : yttrium-aluminium-garnet) alivia a sintomatologia a curto prazo e promove a cicatrização. No entanto, seu uso é limitado pelo seu alto preço.

O laser de Co2, recentemente proposto para o tratamento de aftas, parece promissor para as úlceras orais recalcitrantes aos tratamentos convencionais. Ambos os lasers resultam em alívio imediato da dor que pode durar até 7 dias.

Com laser de baixa potência, a dor é significativamente menos importante, o eritema é diminuído e a reepitelização é mais rápida. Essa nova terapia teria, portanto, capacidade analgésica, antiinflamatória e regenerativa, mas não reduziria a frequência das UOR. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Nasry *et al.*, 2016; Ranganath & Pai, 2016)

ii. Sistêmicos

- **Prednisona**

Este corticosteróide é o tratamento sistêmico de escolha. Reduz a dor, o número e a duração (tempo de cicatrização) das úlceras orais. Contudo, é necessário prestar atenção, a longo prazo, aos efeitos indesejáveis. A posologia é de 25 mg por dia. Em formas muito graves de aftose ou associadas ao HIV, injeções intra-lesionais podem ser realizadas em altas doses, evitando efeitos colaterais. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Penicilina**

É um antibiótico que diminui o tamanho e a dor das ulcerações. A posologia é de 50 mg de

penicilina G 4 vezes ao dia por 5 dias. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Edgar *et al.*, 2017)

- **Dapsona**

É um antibiótico usado no tratamento de segunda linha. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Talidomida**

Este fármaco anti-inflamatório e imunossupressor é o tratamento mais eficaz para as formas mais graves de UOR (como as associadas ao HIV). No entanto, tem muitos efeitos colaterais. É utilizado na posologia de 100 a 200 mg para a fase de ataque e 50 mg para a fase de manutenção. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Nadendla *et al.* 2015; Queiroz *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Colchicina**

É um anti-inflamatório que é usado para a prevenção de surtos de UOR grave ou no caso da doença de Behçet. Sua eficácia é menor que a da talidomida, mas é mais bem tolerada. Deve ser usado a curto prazo porque sua eficácia diminui e causa efeitos colaterais. A posologia é de 1,5 mg por dia durante 2 meses. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Giannetti *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Clofazimina**

É um antimicrobiano que impede o aparecimento de novas lesões durante o curso do tratamento. A posologia é de 100 mg por dia durante 6 meses. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Tarakji *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Zinco**

É um cofator que desempenha um papel na cura e re-epitelização. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Nadendla *et al.* 2015; Saikaly *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Pentoxilfilina, etanercept**

Esses são inibidores do TNF- α que limitam a dor e o tamanho das aftas. Eles permanecem

como tratamentos de segunda linha porque não impedem a ocorrência de novas lesões e têm muitos efeitos colaterais. Sua posologia é de 400 mg 3 vezes ao dia por 1 mês para pentoxilfilina e 25 mg 2 vezes por semana para etanercept. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Edgar *et al.*, 2017; Ranganath & Pai, 2016)

- **Levamisol**

É um imunossupressor que causa muitos efeitos colaterais. (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Tarakji *et al.*, 2018; Chiang *et al.*, 2018)

- **Vitaminas**

Tratamentos com vitaminas B12 e C diminuem a frequência, a duração e a dor das aftas, nos casos de deficiências. A posologia é de 1 mg por dia durante 6 meses de vitamina B12. (Queiroz *et al.*, 2018; Öztekin & Öztekin, 2018; Chiang *et al.*, 2018; Saikaly *et al.*, 2018)

Além disso, a comida é uma fonte natural essencial : vitamina B1, B2 e B6 são encontrados em leveduras e lentilhas, vitamina B12 e ferro em proteínas animais, vitamina D em peixes e laticínios, zinco em ostras e ácido fólico em verduras e leguminosas.

III - DISCUSSÃO

Esta revisão da literatura pode ser ilustrada por um caso típico de diagnóstico e tratamento, de um paciente com UOR, pelo dentista.

1. Questionário

Os seguintes pontos devem ser desenvolvidos durante a entrevista médica:

- | | |
|--|--|
| – a frequência de surtos | – a história familiar da doença |
| – o tamanho das lesões | – o estado de stress |
| – a relação com a ingestão de certos alimentos ou medicamentos | – a presença de outros sinais clínicos extra ou intra orais (lesões genitais, febre, deterioração da condição geral) |
| – o equilíbrio dietético e alergias | |

2. Exame extra-oral

O exame extra-oral pode auxiliar na detecção de patologias e linfadenopatia.

3. Exame intra-oral

O exame endo-oral confirma o caráter aftóide das lesões: arredondado, com um halo eritematoso, uma base esbranquiçada ou amarelada, localizada na mucosa não queratinizada (mucosa jugal, vestíbulos, palato mole, língua, etc.) e com dor espontânea.

4. Investigações

Como primeiro passo, os pacientes devem ser solicitados a interromper o consumo de alimentos que promovam a ocorrência de UOR, se houver algum. No caso de não haver melhoria ou ausência de fatores de risco alimentar, a prescrição de exames complementares é necessária:

- um hemograma para anemia, neutropenia, deficiência, patologia inflamatória crônica (doença de Behçet, doença de Crohn, doença celíaca: taxa de PCR)
- a determinação de anticorpos em busca de intolerância ao glúten
- uma consulta médica procurando sinais sugestivos de patologia inflamatória crônica

5. Tratamento

A identificação da etiologia UOR é essencial para fornecer tratamento adequado ao caso do paciente. Para lesões idiopáticas, o tratamento é apenas sintomático e não tem efeito sobre a recorrência (analgésicos, anestésicos e corticóides locais, etc.). Para lesões de origem sistêmica, o tratamento será adaptado para a causa e também afetará a recorrência.

IV - CONCLUSÃO

As UOR são a doença ulcerativa mais comum da cavidade oral, porém sua etiologia permanece incerta e seu tratamento não é curativo. Mesmo assim, a identificação da etiologia possibilita tratar, além dos sintomas, a recidiva dos episódios. Além disso, os tratamentos locais são nas UOR minor, mas para casos mais graves o tratamento sistêmico deve ser considerado.

BIBLIOGRAFIA

Belenguer-Guallar, I., *et al.* (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(2), pp. e168-174.

Chainani-Wu, N., & Nayudu, A. (2017). Resolution of recurrent aphthous ulcers after discontinuation of cow's milk protein intake. *The Journal of the American Dental Association*, 148(8), pp. 614-617.

Chaudhuri, K., *et al.* (2018). Salivary levels of TNF- α in patients with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 12(1), pp. 45-48.

Chen, L., *et al.* (2018). Associations of IL-1, 6, and 10 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Recurrent Aphthous Stomatitis: Insights from a Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 22(4), pp. 237-245.

Chiang, C. P., *et al.* (2018). Recurrent aphthous stomatitis—Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*. pp. 1-11.

Dhopte, A., *et al.* (2018). Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(11), pp. e1109-e1114.

Edgar, N. R., *et al.* (2017). Recurrent aphthous stomatitis: a review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 10(3), pp. 26-36.

Giannetti, L., *et al.* (2018). Recurrent aphtous stomatitis. *Minerva Stomatologica*. 67(3), pp. 125-8.

Hamedi, S., *et al.* (2016). The most common herbs to cure the most common oral disease: stomatitis recurrent aphthous ulcer (RAU). *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(2), p. e21694.

- Kim, Y. J., *et al.* (2016). Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Microbiology*, 16(1), p. 57.
- Nadendla, L. K., *et al.* (2015). Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), pp. 56-59.
- Nasry, S. A., *et al.* (2016). Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A Randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(5), pp. e517-522.
- Öztekin, A., & Öztekin, C. (2018). Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health*, 18(1), p. 186.
- Plewa, M. C., & Chatterjee, K. (2018). Aphthous Stomatitis. [Updated 2017 Oct 6]. *StatPearl. Treasure Island: StatPearls Publishing.* Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431059/>
- Queiroz, S. I. M. L., *et al.* (2018). Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(3), pp. 341-346.
- Ranganath, S. P., & Pai, A. (2016). Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(10), pp. ZE08-ZE13.
- Renko, M., *et al.* (2019). Towards better diagnostic criteria for PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome. *Acta Paediatrica*.
- Saikaly, S. K., *et al.* (2018). Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *Journal of Dermatological Treatment*, 29(6), pp. 542-552.
- Staines, K., & Greenwood, M. (2015). Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clinical Evidence*, 2(1303), pp. 1-20.
- Tarakji, B., *et al.* (2015). Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *Journal of International Oral Health*, 7(5), pp. 74-80.

Wu, D., *et al.* (2018). The association between interleukin polymorphism and recurrent aphthous stomatitis: a meta-analysis. *Archives of Oral Biology*, 93, pp. 3-11.